

Wykład im. prof. Tadeusza Koszarowskiego • Lecture dedicated to Prof. Tadeusz Koszarowski

Problemy i perspektywy leczenia dorosłych chorych na mięsaki i czerniaki

Włodzimierz Ruka, Piotr Rutkowski

The problems and perspectives of treatment of adult sarcoma and melanoma patients

Wykład im. Profesora Tadeusza Koszarowskiego jest największym wyróżnieniem Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. W 2010 roku do jego wygłoszenia został zaproszony prof. Włodzimierz Ruka – wybitny polski naukowiec i chirurg onkolog. Niestety prof. Włodzimierz Ruka zmarł w dniu 31 marca 2010 r., w Jego imieniu wykład ten w oparciu o pozostawiony szkic wygłosił autor niniejszej pracy. Przedstawione poniżej tezy tego wykładu dotyczą problemów i perspektyw leczenia dorosłych chorych na mięsaki i czerniaki, a przede wszystkim wkładu prof. Włodzimierza Ruki w rozwój wiedzy na temat tych nowotworów i ich leczenia.

Mięsaki

Mięsaki są rzadko obserwowane u osób dorosłych, stanowią około 1% wszystkich rejestrowanych u nich nowotworów złośliwych, a jednocześnie charakteryzują się ogromną heterogennością i mnogością typów histologicznych. Największy wpływ na poprawę wyników leczenia chorych na mięsaki miało wprowadzenie zasad leczenia skojarzonego, czyli leczenia chirurgicznego z radioterapią (przed- lub pooperacyjną) i chemioterapią (zależną od typu mięsaka), w wyspecjalizowanych ośrodkach [1]. Postępowanie takie zwiększyło szansę na całkowite wyleczenie chorego lub uzyskanie długoletniego przeżycia, oraz na ograniczenie zasięgu operacji (wykonanie operacji oszczędzającej kończynę zamiast amputacji).

Najistotniejszym elementem postępowania jest właściwie zaplanowane leczenie miejscowe, które musi być poprzedzone wykonaniem biopsji. Procedura ta pozwala na postawienie właściwego rozpoznania histopatologicznego i ocenę czynników prognostycznych (m.in. stopnia złośliwości – G) guza. Preferowane typy biopsji u chorych na mięsaki to biopsja gruboigłowa lub nacinająca. W optymalnym schemacie postępowania biopsja diagnostyczna, ustalenie prawidłowego rozpoznania mikroskopowego i radykalne leczenie powinny być wykonane łącznie w tym samym ośrodku. W krajach skandynawskich, gdzie od 1979 r. działa *Scandinavian Sarcoma Group*, do

ośrodków referencyjnych (do diagnostyki i leczenia) trafia ponad 85% chorych z następującymi wskazaniami:

- każdy guz tkanek miękkich położony podpowięziowo, bez względu na jego wielkość,
- każdy guz podskórny o wielkości ponad 5 cm,
- wszystkie guzy tkanek miękkich i kości podejrzane o złośliwość.

Ocena histopatologiczna oparta na cechach morfologicznych i immunohistochemicznych powinna być uzupełniona o badania z zakresu biologii molekularnej (FISH – *fluorescence in situ hybridization* i RT-PCR – *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*). Przeprowadzone badania cytogenetyczne wykazały powtarzające się i nieprzypadkowe aberracje chromosomalne, przede wszystkim translokacje, specyficzne dla kilku typów mięsaków, m.in. *myxoid liposarcoma* [t(12;16)(q13.3;p11.2); gen fuzyjny FUS/DDIT3], *synovial sarcoma* [t(X;18)(p11.2;q11.2); gen fuzyjny SS18/SSX1, 2 i 4], *alveolar rhabdomyosarcoma* [t(2;13)(q35-37;q14); gen fuzyjny PAX3/FOXO1A lub t(1;13)(p36;q14); gen fuzyjny PAX7/FOXO1A], *clear cell sarcoma* [t(12;22)(q13;q12); gen fuzyjny AFT1/EWS], *mięsak Ewinga/PNET* [t(11;22)(q24;q12); gen fuzyjny FLI1/EWS], *dermatofibrosarcoma protuberans* [t(17;22)(q22;q13); gen fuzyjny COL1A1/PDGFβ], *desmoplastic small round cell tumor* [t(11;22)(q13;q12); gen fuzyjny WT1/EWS].

Interesujące są prace wykazujące znaczenie rokownicze podwyższonych stężeń cytokin w surowicy chorych na mięsaki [2]. Badania prowadzone w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie wykazały podwyższone poziomy 9 cytokin w mięsakach kości i 11 w mięsakach tkanek miękkich. Progresji mięsaków kości i tkanek miękkich towarzyszy zwiększone wydzielanie cytokin, co znajduje potwierdzenie w znaczących korelacjach pomiędzy poziomami poszczególnych cytokin a najważniejszymi kliniczno-patologicznymi czynnikami prognostycznymi (stopień złośliwości histologicznej, wielkość guza dla mięsaków kości i tkanek miękkich oraz stopień miejscowej inwazji E dla mięsaków kości). Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że podwyższony poziom IL-6 (i z granicznym znaczeniem IL-8) w surowicy przed leczeniem

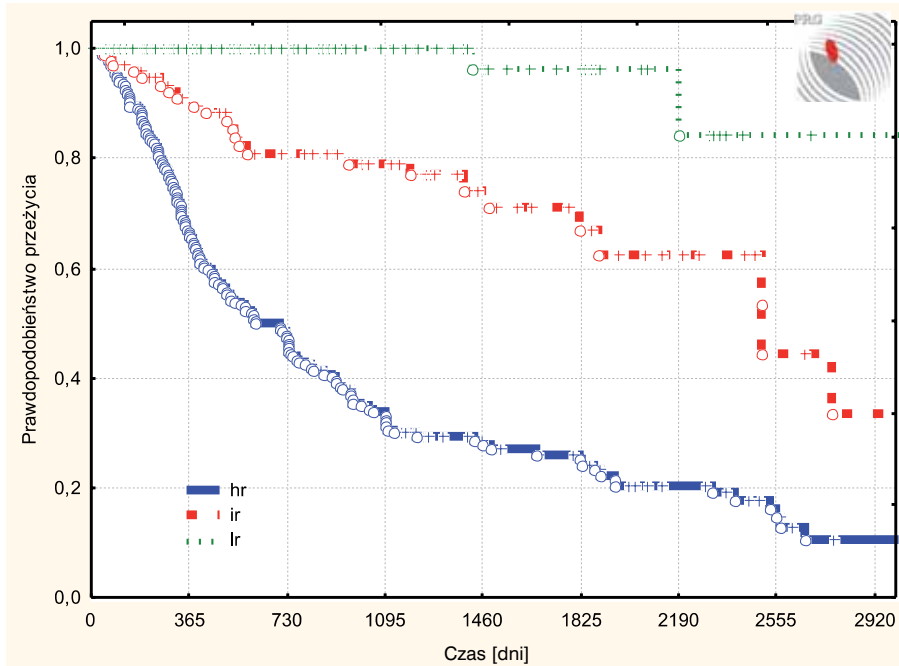
oraz większa liczba podwyższonych jednocześnie w surowicy cytokin mają cechy niezależnych niekorzystnych czynników rokowniczych u chorych na mięsaki tkanek miękkich, zarówno w odniesieniu do prognozowania przeżycia całkowitego, jak i okresu przeżycia wolnego od nawrotu choroby (obok stopnia złośliwości histologicznej G). Z kolei w mięsach kości analiza wieloczynnikowa wykazała, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na długość przeżycia całkowitego są poziomy IL-1ra i TNF RI w surowicy przed leczeniem oraz liczba podwyższonych cytokin (oraz miejscowe zaawansowanie guza E).

Jak wspomniano, podstawową zasadą leczenia mięsaków jest postępowanie wielospecjalistyczne. W przypadku mięsaków tkanek miękkich wykazano, że najlepszych efektów napromieniania w zapobieganiu miejscowym nawrotom mięsaków można spodziewać się w przypadku skojarzenia radioterapii z chirurgią, w naciekach wielkości mikroskopowej i w warunkach maksymalnie dobrego utlenowania. Wyniki badań *in vitro* z początku lat 90. wskazują, że napromienianie komórkowych linii mięsaków ludzkich daje podobne efekty jak komórkowych linii raków piersi podobnej wielkości (zbliżone SF2, *single fraction* 2 Gy). Wyniki skojarzonego leczenia mięsaków tkanek miękkich za pomocą chirurgii z radioterapią w referencyjnych ośrodkach sięgają około 85% 5-letnich przeżyć wolnych od wznowy miejscowej. Współcześnie radioterapia w skojarzeniu z chirurgią jest standardowym postępowaniem w leczeniu wszystkich mięsaków tkanek miękkich, z wyjątkiem pierwotnych mięsaków o niskiej złośliwości (G1) i wielkości <5 cm (gdzie można zastosować chirurgię jako samodzielną metodę terapeutyczną). Badania Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie wykazują, że agresywne leczenie skojarzone w mięsach o wysokim stopniu złośliwości z grupy maziówczaka złośliwego (*sarcoma synoviale*) [3], gdzie zastosowanie chemioterapii przed- i pooperacyjnej wraz z przedoperacyjną uzupełniającą radioterapią pozwoliło na osiągnięcie 5-letnich przeżyć całkowitych na poziomie ponad 70%, zaś 5-letnich przeżyć bezobjawowych – 56%.

Wśród chorych na mięsaki kości leczenie skojarzone obejmuje głównie chemioterapię i chirurgię w przypadku mięsaków kościopochodnych i mięsaka Ewinga. Niezwykle interesujące są również dane dotyczące zastosowania radioterapii u chorych na olbrzymiokomórkowy guz kości, który nie może być poddany operacji z powodów medycznych, technicznych lub nieakceptowalnego okaleczenia lub też w przypadku nawrotów [4]. Wśród 77 chorych poddanych megawoltowej radioterapii o medianie dawki 56 Gy miejscową kontrolę pod postacią uwapnienia kości i poprawy czynności stawu uzyskano u 65 chorych (84%), zaś 5- i 10-letnie przeżycia wolne od progresji choroby wyniosły odpowiednio 83% i 78%. Obecnie największe nadzieje w leczeniu zaawansowanych olbrzymiokomórkowych guzów kości wiąże się z poznaniem patomechanizmu tego nowotworu, związanym z podstawowym mediatorem aktywacji osteoklastów – RANKL. Opublikowane wyniki otwartego badania II fazy na 7 chorych na

nawrotowe lub nieresekcyjne GCTB, leczonych denosumabem (ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anty-RANKL) w dawce 120 mg raz w miesiącu, wykazały, że wśród ocenionych 35 chorych 30 pacjentów (86%) odpowiedziało na leczenie denosumabem (mediana okresu obserwacji wyniosła 25 tygodni) [5].

Największy obecnie postęp w systemowym leczeniu mięsaków wiąże się z pracami nad tzw. leczeniem celowanym molekularnie, czyli opracowaniem nowych leków nakierowanych na specyficzne uszkodzone w komórkach mięsaków szlaki przemian molekularnych, które w świetle badań stanowią podstawowe etiopatogenetyczne przyczyny powstawania i progresji danego nowotworu. Najbardziej znanym przykładem jest zastosowanie imatynibu, będącego inhibitorem receptorowych kinaz tyrozynowych, m.in. BCR-ABL, KIT i PDGFR, w leczeniu zaawansowanych *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) [6] i podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego (GIST) [7]. GIST uważa się obecnie za najczęstszy typ mięsaka, który został wyodrębniony w ciągu ostatnich dwóch dekad dzięki postępom w poznaniu jego patogenetycznych mechanizmów molekularnych. Z punktu widzenia patogenezy większość GIST związanych jest z występowaniem aktywujących, somatycznych, wzajemnie wykluczających się mutacji w dwóch genach – *KIT* i *PDGFRA* (receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu; *platelet-derived growth factor receptor-α*), które stanowią wczesne zdarzenie w ontogenezie tych nowotworów i powodują nadekspresję i aktywację onkoprotein KIT i PDGFRA, należących do podklasy III rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych. Współcześnie (w oparciu o polskie i europejskie wielospecjalistyczne wytyczne) w każdym przypadku rozpoznania GIST i po rozpoczęciu leczenia zaleca się wykonanie badań molekularnych, które wykonuje się w Polsce w ramach prac Rejestru Klinicznego GIST [8]. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawę terapii pierwotnych, resekcyjnych GIST, ale ponieważ właściwie wszystkie GIST wiążą się z pewnym ryzykiem nawrotu (ocenianego na podstawie 3 kryteriów: wielkości guza, jego lokalizacji i liczby figur podziału, ocenianych w 50 polach w dużym powiększeniu), to u około 40% chorych po potencjalnie leczniczej operacji dochodzi do nawrotu choroby, głównie pod postacią przerzutów do wątroby lub śródokręgowych (co stanowi podstawę wskazań do uzupełniającego leczenia imatynibem [9, 10]) (Ryc. 1). Terapia zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych/nawrotowych) GIST stanowi model leczenia celowanego molekularnie nowotworów litych. W porównaniu z historycznymi danymi klinicznymi, gdzie mediana przeżycia chorych wyniosła 10-12 miesięcy, obecne przeżycie jest znacząco lepsze – mediana przeżycia całkowitego po terapii imatynibem sięga 57 miesięcy, a mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS – *progression-free survival*) waha się od 2 do 3 lat [6]. Badania molekularne GIST są ważnym elementem predykcyjnym, gdyż w grupie chorych leczonych imatynibem potwierdzono ścisłą zależność między obecnością mutacji w eksonie 11 *KIT* i dobrą odpowiedzią na imatynib ($p < 0,001$) [11]. W części przypadków wstępne



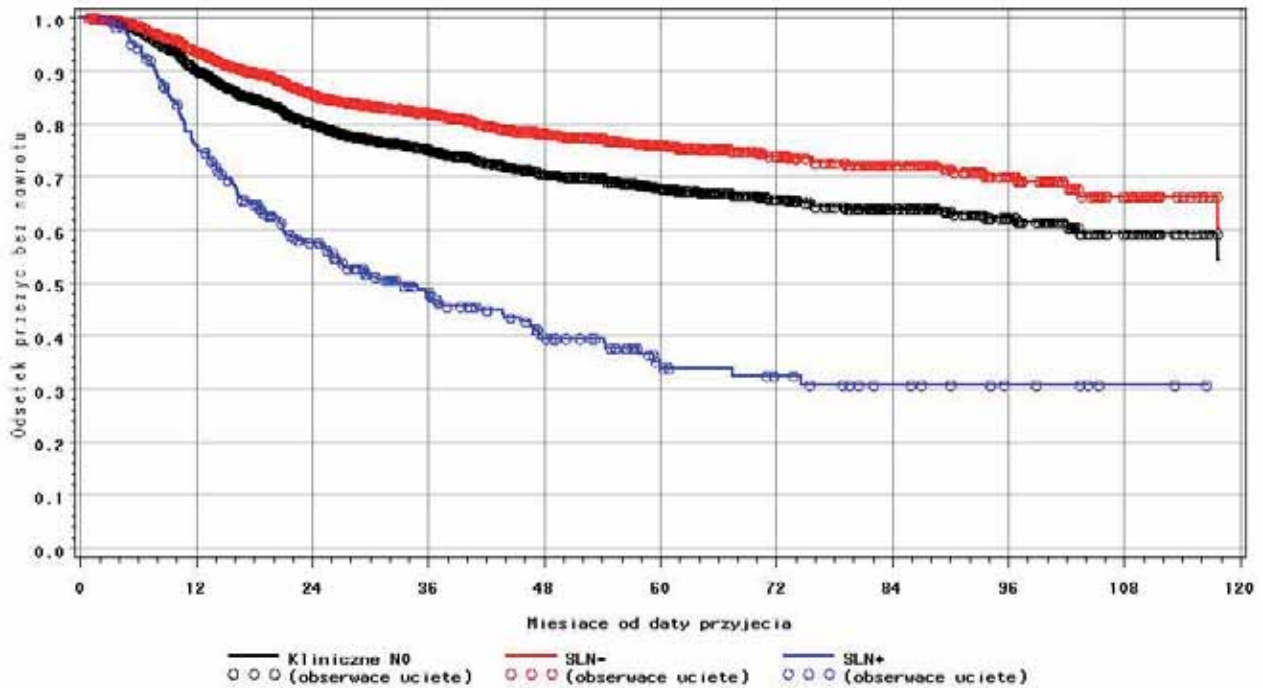
Ryc. 1. Przeżycia wolne od nawrotu choroby w zależności od grup ryzyka według NIH [National Institutes of Health] (na podstawie danych 590 chorych z Rejestru Klinicznego GIST): hr – grupa o dużym ryzyku, ir – o pośrednim ryzyku i lr – o niskim ryzyku

leczenie imatinibem u chorych na zaawansowany GIST CD 117(+) pozwala na uzyskanie zmian operacyjnych [12]. Fakt chirurgicznego leczenia zmian resztkowych stanowi niezależny korzystny czynnik przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie imatinibem. Kolejnym problemem u chorych na zaawansowany GIST jest rozwijająca się oporność na leczenie imatinibem. Obecnie jedynym zarejestrowanym lekiem w przypadkach opornych na imatinib jest sunitynib, który wykazuje właściwości antyangiogenne i cytostatyczne oraz działa kompetycyjnie w stosunku do ATP, zapobiegając fosforylacji wielu RTK.

Czerniaki

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami, wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych, które obecnie w Polsce charakteryzują się największą dynamiką przyrostu liczby zachorowań. Najważniejszym elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie jest badanie skóry pacjenta, zalecanym badaniem pomocniczym jest dermatoskopia. Dla rozpoznawania i ustalenia najważniejszych czynników rokowniczych podstawowe znaczenie ma wycinająca biopsja podejrzanych zmian barwnikowych skóry, które mogą być wczesnymi czerniakami, z następowym badaniem histopatologicznym [13, 14]. Biopsję wycinającą z reguły można wykonać w warunkach ambulatoryjnych, w znieczuleniu miejscowym nasiękowym, z marginesem bocznym 1-2 mm niezmięnionej chorobowo skóry, bez wycinania powięzi zgodnie z długą osią ciała (na kończynach). Kolejnym elementem diagnostyczno-terapeutycznym u chorych na pierwotne czerniaki skóry jest wykonanie biopsji węzła wartowniczego (BWW). BWW jest obecnie niezbędną

metodą oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych. W 1999 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) stwierdziła, że BWW powinna być standardem postępowania u chorych na czerniaki skóry, bez klinicznych cech przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych. Podczas wykonania BWW należy wykorzystywać metodę limfoscintygrafii przedoperacyjnej oraz śródoperacyjnej limfoscintygrafii, połączonej z wybarwieniem (metoda ta, tzw. „potrójna”, została po raz pierwszy w Polsce zastosowana przez zespół prof. W. Ruki w Warszawie). BWW należy wykonywać po wycinającej biopsji czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po wycinającej biopsji czerniaka. Wprowadzenie biopsji węzła chłonnego wartowniczego w niektórych rodzajach nowotworów należy do największych osiągnięć chirurgii onkologicznej ostatnich dwóch dziesięcioleci [14-17]. Ta minimalnie inwazyjna procedura diagnostyczna zrewolucjonizowała postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki skóry i raka piersi. Pomimo faktu, że dotychczas nie udowodniono wpływu biopsji węzła wartowniczego na przeżycia chorych, to otworzyła ona nowe pola do badań nad biologią nowotworów, nowymi czynnikami rokowniczymi i mechanizmami przerzutowania, a jednocześnie wyeliminowała wykonywane niepotrzebnie elektywne limfadenektomie. Dotychczasowe badania nie wykazały wpływu BWW na wydłużenie przeżyć u chorych na czerniaki skóry, jednak wykazały przedłużenie przeżyć w grupie chorych z przerzutowymi węzłami chłonnymi (badanie Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-1). Do najważniejszych zalet tej metody diagnostycznej należą: precyzyjne określenie zaawansowania i rokowania chorego, uniknięcie niepotrzebnej elektywnej limfadenektomii, zapewnienie trwałej kontroli miejscowo-regionalnej przy minimalnych powikłaniach związanych z samą procedurą



Ryc. 2. Przeżycia całkowite (OS) 1395 chorych bez klinicznych przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (klinicznie N0), u których wykonano BWW, pozwalają na zidentyfikowanie dwóch grup chorych: lepiej rokującą grupę bez przerzutów do węzłów wartowniczych (SLN-), oraz gorzej rokującą grupę z przerzutami do węzłów wartowniczych (SLN+) [17]

chirurgiczną, przedłużenie przeżyć wolnych od progresji i wolnych od odległych przerzutów, lepsza stratyfikacja i homogenność populacji chorych na potrzeby badań klinicznych, dotyczących leczenia uzupełniającego oraz, z punktu widzenia chorego, zwiększenie poczucia bezpieczeństwa i jakości leczenia. Obecność przerzutów w węzle wartowniczym okazała się najważniejszym czynnikiem, wpływającym na prognozowanie wyników leczenia u pacjentów z klinicznie niejawnymi regionalnymi węzłami chłonnymi (Ryc. 2). Jednym z interesujących zagadnień jest kreślenie czynników wpływających na występowanie nawrotów w spływach chłonnych po negatywnych (określonych jako fałszywie ujemne) BWW u chorych na czerniaka skóry. Analizy oparte na materiale Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości, obejmującym ponad 1200 chorych poddanych BWW, wykazały, że odsetek nawrotów w spływach po uprzednio wykonanych ujemnych biopsjach węzła wartowniczego wyniósł 5,8% [18]. Mediana czasu do wystąpienia takiego nawrotu po fałszywie ujemnych BWW wyniosła 16 miesięcy. Dodatkowo ponowne seryjne badanie węzłów wartowniczych (technika stosowana obecnie rutynowo przy ocenie węzłów wartowniczych w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie), z zastosowaniem barwień immunohistochemicznych w przypadkach fałszywie ujemnych, wykazało u części chorych obecność mikroprzerzutów, co zmniejszyło odsetek wyników fałszywie ujemnych do 4,4%. Rokowanie u chorych na czerniaka skóry z nawrotami w spływach po uprzednio wykonanej BWW („fałszywie ujemnymi”) nie różni się istotnie statystycznie od chorych poddanych uzupełniającej limfadenektomii z powodu potwierdzonych przerzutów do węzła wartowniczego. Kolejnym problemem, który jest niezbędny do rozstrzygnięcia, to możliwość niewykonywania uzupeł-

niającej radykalnej limfadenektomii (*completion lymph node dissection* – CLND) u części chorych po dodatknej BWW [19]. Wiadomo, że u chorych po dodatknej BWW przerzuty do pozostałych węzłów stwierdza się jedynie w 20-30% – problemem pozostaje jednak określenie zestawu cech związanych z niewystępowaniem przerzutów do węzłów pozawartowniczych. Prace pod kierunkiem grupy z Uniwersytetu w Rotterdamie [19], we współpracy z ośrodkami w Berlinie i Warszawie, sugerują, że wielkość submikroprzerzutu w węzle wartowniczym do 0,1 mm (a także w mniejszym stopniu jego mikroanatomiczna lokalizacja podtorebkowa w węzle wartowniczym) wiąże się z rokowaniem chorych zbliżonym do chorych bez przerzutów do regionalnych węzłów oraz możliwością przerzutów w węzłach innych niż wartownicze na poziomie nieprzekraczającym 5%. Interesujące są również prace nad wykorzystaniem molekularnych technik w diagnostyce i określeniu rokowania u chorych na czerniaka skóry. Prace prowadzone w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie pozwoliły na ocenę obecności komórek czerniaka w wysięku chłonnym i obwodowej krwi u chorych na czerniaka skóry, po limfadenektomii (LND) za pomocą metody RT-PCR i korelację uzyskanych wyników z nawrotami choroby, przeżyciami i czynnikami rokowniczymi [20, 21]. W oparciu o test wielomarkerowy (początkowo dwumarkerowy dla tyrozynazy i MelanA/MART1, później uzupełniony o uMAGE) u około 27% chorych stwierdzono dodatnie wyniki reakcji RT-PCR w wysięku chłonnym. U chorych z dodatnimi wynikami RT-PCR w wysięku po LND obserwowano istotnie większy odsetek nawrotów choroby (78%) niż u chorych z ujemnymi wynikami testu (48%; $p=0,0005$). Stwierdzono istotną zależność między dodatnimi wynikami wielomarkowego testu RT-PCR w wysięku chłonnym, a gorszymi

przeżyciami całkowitymi (OS) i przeżyciami wolnymi od nawrotu choroby (DFS), zarówno na podstawie analiz jednoczynnikowych, jak i wieloczynnikowych. W grupie 112 chorych, gdzie jednocześnie wykonano badanie RT-PCR w wysięku chłonnym i krwi obwodowej, stwierdzono dodatnie wyniki w 34 przypadkach w chłonce (30%) i 25 przypadkach we krwi (22,3%) (w 17 przypadkach wyniki te były pozytywne w obu testach), ale wstępne wyniki wskazują na brak istotnej zależności między wynikami RT-PCR we krwi obwodowej a przeżyciami chorych. Test RT-PCR na obecność komórek czerniaka w wysięku chłonnym jest pierwszym odkrytym molekularnym kryterium rokowniczym u chorych na czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania o tak dużej sile statystycznej w przewidywaniu progresji choroby. Co więcej, właśnie z osiągnięciami immunologii (np. przeciwciała anty-CTLA4) i biologii molekularnej (inhibitory szlaku BRAF – leczenie ukierunkowane molekularnie) wiąże się przyszłość terapii u chorych na czerniaki.

Podsumowaniem przedstawionych powyżej rozważań niech będą słowa prof. W. Ruki, że w dającej się przewidzieć przyszłości kierownikiem zespołu wielodyscyplinarnego, w diagnostyce i leczeniu mięsaków/czerniaków, powinien być chirurg-onkolog. W leczeniu nowotworów zasadą nadrzędną jest współpraca wielospecjalistyczna, ale odpowiedzialny za tę współpracę jest chirurg, ponieważ reprezentuje on specjalność, która jest podstawą uzyskania wyleczenia wszystkich chorych na mięsaki i czerniaki; doświadczony chirurg-onkolog posiada wiedzę o możliwościach i ograniczeniach radioterapii i chemioterapii oraz nabył umiejętność czasowego wstrzymania leczenia operacyjnego na rzecz wdrożenia uzupełniającej terapii przedoperacyjnej, w tym leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Doc. dr n. med. Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich i Kości
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: rutkowski@coi.waw.pl

Piśmiennictwo

1. Ruka W, Rutkowski P, Krzakowski M i wsp. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009; 5: 198-210.
2. Rutkowski P, Kaminska J, Kowalska M i wsp. Cytokine serum levels in soft tissue sarcoma patients: correlations with clinico-pathological features and prognosis. *Int J Cancer* 2002; 100: 463-471.
3. Ruka W, Rutkowski P, Falkowski S i wsp. Aggressive combined treatment of synovial sarcoma patients (pts) without distant metastases – single-center experience. *Annual Meeting Proceedings American Society of Clinical Oncology* 2004; 23: 818.
4. Ruka W, Rutkowski P, Morysinski T i wsp. The Megavoltage Radiation Therapy in Treatment of Patients With Advanced or Difficult Giant Cell Tumors of Bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Dec 11. [Epub ahead of print]
5. Thomas D, Henshaw R, Skubit K i wsp. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 275-80.
6. Rutkowski P, Van Glabbeke M, i wsp; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group; Southwest Oncology Group. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1772-9.
7. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD i wsp. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *NEJM* 2002; 347: 472-80.
8. Ruka W, Rutkowski P, Kulig J i wsp. Zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2008 roku. *Nowotwory J Oncol* 2008; 58: 493-602.
9. Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W i wsp. Risk criteria and prognostic factors for predicting recurrences after resection of primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2018-27.
10. DeMatteo R, Ballman KV, Antonescu CR i wsp. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1079-104.
11. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL i wsp. Correlation of Kinase Genotype and Clinical Outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of Imatinib Mesylate for Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5360-7.
12. Rutkowski P, Nowecki ZI, Nyckowski P i wsp. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006; 4: 304-11.
13. Ruka W, Krzakowski M, Placek W i wsp. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Nowotwory J Oncol* 2009; 59: 114-25.
14. Ruka W, Nowecki Z, Rutkowski P (red). Czerniaki skóry u dorosłych. Warszawa: Medipage; 2005.
15. Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes – one institution's experience. *Melanoma Res* 2003; 13: 35-43.
16. Nowecki ZI, Rutkowski P, Michej W. The Survival Benefit to Patients with Positive Sentinel Node Melanoma After Completion Lymph Node Dissection May Be Limited to the Subgroup with a Primary Lesion Breslow Thickness Greater Than 1.0 and Less Than or Equal to 4 mm (pT2–pT3). *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2223-34.
17. Nowecki ZI. *Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne z regionalnymi węzłami chłonnymi u chorych na czerniaki skóry*. Rozprawa habilitacyjna. Warszawa 2007.
18. Nowecki ZI, Rutkowski P, Ruka W. Survival analysis and clinico-pathological factors associated with false negative sentinel lymph node biopsies in cutaneous melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1655-63.
19. van Akkooi AC, Nowecki ZI, Voit C i wsp. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg* 2008; 248: 949-55.
20. Ruka W, Rutkowski P, Nowecki ZI i wsp. Detection of melanoma cells in the lymphatic drainage after lymph node dissection in melanoma patients by using two-marker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 988-97.
21. Nowecki ZI, Rutkowski P, Kulik J i wsp. Molecular and biochemical testing in stage III melanoma: multimarker reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay of lymph fluid after lymph node dissection and preoperative serum lactate dehydrogenase level. *Br J Dermatol* 2008; 159: 597-605.

Przyjęto do druku: 10 sierpnia 2010 r.